

PCT/JP-2004/007818

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

07 06.2004

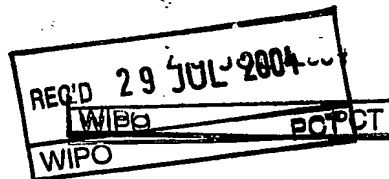
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 6月 6日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-163013
[ST. 10/C]: [JP2003-163013]

出 願 人
Applicant(s): 株式会社大塚製薬工場

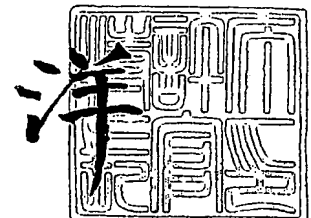


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月14日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3060982

【書類名】 特許願

【整理番号】 001J1062

【提出日】 平成15年 6月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61J 1/05

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市瀬戸町明神字馬越 1 5 - 3 8

 【氏名】 住吉 信昭

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町大桑島字凜岩浜 1 2 - 9

 【氏名】 三本 靖洋

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町鯛浜字西中野 1 0 8 - 5

 【氏名】 有田 重明

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県徳島市北田宮 2 丁目 8 - 6 - 4

 【氏名】 谷 晴仁

【発明者】

 【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字六枚 7 1 - 1

 【氏名】 小林 勝

【特許出願人】

 【識別番号】 000149435

 【氏名又は名称】 株式会社大塚製薬工場

【代理人】

 【識別番号】 100077012

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岩谷 龍

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066372

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0005829

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 無菌配合製剤およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤の製造方法において、同一成分を 2 室以上に分配し収容することを特徴とする無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 2】 複数室が 1 容器に設置されているかまたは 2 容器以上に分かれて設置されていることを特徴とする請求項 1 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 3】 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液の浸透圧比を 0.5～8 に調整することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 4】 複数室に配合され収容されている同一成分がナトリウム塩および/または糖類であることを特徴とする請求項 1～3 のいずれかに記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 5】 重炭酸塩と糖類が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項 3 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 6】 重炭酸塩とカルシウム塩または／およびマグネシウム塩が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項 3 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 7】 重炭酸塩と有機酸が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項 3 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 8】 無菌配合製剤をガスバリア性フィルムで包装し、その空間部に炭酸ガスを封入することを特徴とする請求項 3 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 9】 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のカリウムイオン濃度を 40 mEq/L 以下に調整することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 10】 複数室に分配され収容された同一成分がカリウム塩であることを特徴とする請求項 9 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 1 1】 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のクエン酸イオン濃度を 150 mEq/L 以下に調整することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 1 2】 複数室に分配され収容された同一成分がクエン酸塩であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の無菌配合製剤の製造方法。

【請求項 1 3】 薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一成分が 2 室以上に分配され収容されていることを特徴とする無菌配合製剤。

【請求項 1 4】 複数室が 1 容器に設置されているかまたは 2 容器以上に分かれて設置されていることを特徴とする請求項 1 3 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 1 5】 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液の浸透圧比が 0.5 ~ 8 の範囲に調整されていることを特徴とする請求項 1 3 または 1 4 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 1 6】 重炭酸塩と糖類が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項 1 5 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 1 7】 重炭酸塩とカルシウム塩または／およびマグネシウム塩が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項 1 5 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 1 8】 重炭酸塩と有機酸が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする請求項 1 5 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 1 9】 無菌配合製剤をガスバリア性フィルムで包装し、その空間部に炭酸ガスを封入したことを特徴とする請求項 1 5 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 2 0】 複数室に配合され収容されている同一成分がナトリウム塩および／または糖類であることを特徴とする請求項 1 5 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 2 1】 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のカリウムイオン濃度が 40 mEq/L 以下に調整されていることを特徴とする請求項 1 3 または 1 4 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 2 2】 複数室に分配され収容された同一成分がカリウム塩であることを特徴とする請求項 2 1 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 23】 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のクエン酸イオン濃度が 150mEq/L以下に調整されていることを特徴とする請求項 13 または 14 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 24】 複数室に配合され収容されている同一成分がクエン酸塩であることを特徴とする請求項 23 に記載の無菌配合製剤。

【請求項 25】 複数容器のうち、少なくとも 1 容器がガラス製容器からなることを特徴とする請求項 13 ～ 24 のいずれかに記載の無菌配合製剤。

【請求項 26】 容器が、複数室の隔壁を用時開通し、薬効成分を無菌的に混合できるプラスチック製容器であることを特徴とする請求項 13 ～ 24 のいずれかに記載の無菌配合製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一成分が 2 室以上に分配収容されている無菌配合製剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

経口・経腸管栄養補給が不能または不十分な患者には、静脈を経て、高カロリー輸液の投与がおこなわれている。このときに使用される輸液製剤としては、糖製剤、アミノ酸製剤、電解質製剤、混合ビタミン製剤、脂肪乳剤などが市販されており、病態などに応じて用時に病院で適宜混合して使用されていた。しかし、病院におけるこのような混注操作は煩雑なうえに、かかる混合操作時に細菌汚染の可能性が高く不衛生であるという問題がある。このため、例えば連通可能な隔壁手段で区画された複数の室を有する輸液容器が開発され病院で使用されるようになった。さらに、静脈注射により患者に投与される薬効成分には、予め混合、溶解されると望ましくない経時変化が生じる不安定なものがある。例えばアミノ酸含有溶液とブドウ糖含有溶液とを同じ室に収容して保存しておく、いわゆるメイラード反応によって混合液が褐変する。脂肪乳剤と電解質溶液とを同じ室に

収容して保存しておくとも脂肪分が凝集したり、また炭酸塩含有溶液とカルシウム塩含有溶液あるいはマグネシウム塩含有溶液が同じ室に収容され保存されると炭酸カルシウムあるいは炭酸マグネシウムの沈殿が生成するなど、望ましくない変化を起こす。このような問題も薬効成分を複数室に分離して保存し、投与直前に薬効成分を混合して患者に投与することによって解決することができる。このような問題に対し、予め混合されると望ましくない薬効成分を、異なる室に収容し保存する複数室からなる製剤が開発されている。このような製剤として例えば、1リットル容プラスチック容器に炭酸水素ナトリウム、10ミリリットル容ガラスバイアルに塩化カルシウムおよび塩化マグネシウムを配合したサブラッド-B（扶桑薬品工業（株式会社））、あるいは、例えば隔壁で区画された複数の室を有するプラスチック容器の異なる室にアミノ酸および糖液を分離し収容したアミノトリパ（株式会社大塚製薬工場）などが挙げられる。

【0003】

このように従来、予め混合されると望ましくない薬効成分を互いに異なる室に分離して保存し、投与直前にこれらの薬効成分が混合されて患者に投与される。この種の投与に用いられる輸液容器には、例えば合成樹脂フィルムで形成した容器本体内に薬効成分を分配し、収容するための複数の室を形成したものがある（例えば、特許文献1）。上記の輸液容器は、複数の薬効成分を互いに隔離して保存でき、使用の際には隔壁を連通して無菌状態で容易に混合・溶解できる利点がある。しかしながら、この連通操作をし忘れて一方の薬効成分のみを患者に投与してしまうというミスが生じることがある。互いに異なる室に分離され保存されている薬効成分が適切に混合されて患者に投与される場合には、例えば混合された薬効成分含有溶液のカリウムイオン濃度や浸透圧比などが投与に適した範囲に設定されているが、ミスにより一方の液のみが患者に投与されてしまうと、患者が生命の危機に曝される場合がある。その際、例えば従来の輸液製剤では、電解質としてのカリウムイオンを高濃度で含有する薬効成分が一室に収納されている場合があり、連通操作忘れのミスにより、一室の薬効成分（高濃度のカリウムイオン）のみが投与されることになる。カリウムイオン濃度が過度に高いと、患者が高カリウム血症をきたし、最悪の場合には心停止により死に至る恐れもある。

また、1つの室に分配され収容されている薬効成分含有溶液の浸透圧比が過度に大きいかあるいは小さい場合、室の連通操作をし忘れて混合することなくその薬効成分含有溶液のみを患者に投与してしまうというミスが発生すると患者に甚大な血管痛を起こさせたり、患者の血液中の赤血球の破壊等が起こり、患者が重篤な事態に陥る。したがって、医療現場では上記の問題点を解消し、医療過誤による危険性を排除する無菌配合製剤が求められている。

【0004】

【特許文献1】特開2002-136570号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記の問題点を解消し、医療過誤による危険性を排除する無菌配合製剤およびその製造方法を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題に対して鋭意検討を行った結果、薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一成分を2室以上に分配し収容することを特徴とする無菌配合製剤を創製することに成功すると共に、それがこれまでに開発されたものが有する複数の室の連通操作忘れによる上記した問題点を一挙に解決することを知見した。さらに検討を重ねて本発明を完成させるに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

(1) 薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤の製造方法において、同一成分を2室以上に分配し収容することを特徴とする無菌配合製剤の製造方法、

(2) 複数室が1容器に設置されているかまたは2容器以上に分かれて設置されていることを特徴とする(1)に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(3) 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液の浸透圧比を0.5～8に調整することを特徴とする(1)または(2)に記載の無菌配合

製剤の製造方法、

(4) 複数室に配合され収容されている同一成分がナトリウム塩および/または糖類であることを特徴とする (1) ~ (3) のいずれかに記載の無菌配合製剤の製造方法、

(5) 重炭酸塩と糖類が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする (3) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(6) 重炭酸塩とカルシウム塩または/およびマグネシウム塩が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする (3) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(7) 重炭酸塩と有機酸が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする (3) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(8) 無菌配合製剤をガスバリア性フィルムで包装し、その空間部に炭酸ガスを封入することを特徴とする (3) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(9) 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のカリウムイオン濃度を 40 mEq/L 以下に調整することを特徴とする (1) または (2) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(10) 複数室に分配され収容された同一成分がカリウム塩であることを特徴とする (9) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(11) 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のクエン酸イオン濃度を 150 mEq/L 以下に調整することを特徴とする (1) または (2) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(12) 複数室に分配され収容された同一成分がクエン酸塩であることを特徴とする (11) に記載の無菌配合製剤の製造方法、

(13) 薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一成分が 2 室以上に分配され収容されていることを特徴とする無菌配合製剤、

(14) 複数室が 1 容器に設置されているかまたは 2 容器以上に分かれて設置されていることを特徴とする (13) に記載の無菌配合製剤、

(15) 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液の浸透圧

比が0.5～8の範囲に調整されていることを特徴とする（13）または（14）に記載の無菌配合製剤、

（16） 重炭酸塩と糖類が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする（15）に記載の無菌配合製剤、

（17） 重炭酸塩とカルシウム塩または／およびマグネシウム塩が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする（15）に記載の無菌配合製剤、

（18） 重炭酸塩と有機酸が異なる複数室に配合され収容されていることを特徴とする（15）に記載の無菌配合製剤、

（19） 無菌配合製剤をガスバリア性フィルムで包装し、その空間部に炭酸ガスを封入したことを特徴とする（15）に記載の無菌配合製剤、

（20） 複数室に配合され収容されている同一成分がナトリウム塩および／または糖類であることを特徴とする（15）に記載の無菌配合製剤、

（21） 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のカリウムイオン濃度が40mEq/L以下に調整されていることを特徴とする（13）または（14）に記載の無菌配合製剤、

（22） 複数室に分配され収容された同一成分がカリウム塩であることを特徴とする（21）に記載の無菌配合製剤、

（23） 複数室に分配され収容されたそれぞれの薬効成分含有溶液中のクエン酸イオン濃度が150mEq/L以下に調整されていることを特徴とする（13）または（14）に記載の無菌配合製剤、

（24） 複数室に配合され収容されている同一成分がクエン酸塩であることを特徴とする（23）に記載の無菌配合製剤、

（25） 複数容器のうち、少なくとも1容器がガラス製容器からなることを特徴とする（13）～（24）のいずれかに記載の無菌配合製剤、

（26） 容器が、複数室の隔壁を用時開通し、薬効成分を無菌的に混合できるプラスチック製容器であることを特徴とする（13）～（24）のいずれかに記載の無菌配合製剤、

に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を説明する。

【0009】

本発明においては、1容器または2以上の容器に設置された複数室に収容されている液状物は、いずれも、その浸透圧比が0.5～8の範囲であり、カリウムイオン濃度が0～40mEq/L（0mEq/Lと40mEq/Lを含む）であり、クエン酸濃度が0～150mEq/L（0mEq/Lと150mEq/Lを含む）である。尚、クエン酸濃度は第十四改正日本薬局方一般試験法、液体クロマトグラフ法に基づいて測定された。

【0010】

本発明にかかる無菌配合製剤においては、薬効成分が液状物として複数室に分離して保存され、用時混合される無菌配合製剤であって、同一薬効成分が2室以上に分配され収容されていることを特徴とする。複数室が2容器以上に分かれて設置されていてもよく、または複数室が1容器に設置されていてもよい。複数室が2容器以上に分かれて設置されている場合、かかる容器の材質、形態などは、特に限定されるものではなく、公知のものをを用いてよい。具体的には、かかる容器として、例えばガラスアンプル、ガラスバイアル、プラスチック製アンプル、プラスチック製ボトルまたはプラスチック製バック等が挙げられ、これらの容器から選ばれる2以上の容器の組み合わせでよい。選ばれる2以上の容器に分配され収容されている薬効成分が用時混合されるようになっていけばよい。例えば細管等で連結されており、該細管等を押圧することにより容器に分配され収容されている薬効成分が混合されて、患者に投与されるようになっている場合などがある。また、複数室が1容器に設置されている場合、例えば容器の2以上の室が隔壁（連通可能部）により区画され、容器の一室を外部より押圧することにより当該室が隣接する他の室と連通する容器が、好適な例として挙げられる。さらに、容器を2以上の室に区画する隔壁に破断可能な流路閉塞体が設けられている構造のものなどが挙げられる。

【0011】

本発明にかかる無菌配合製剤は、上述のような2容器以上に分かれて設置されている複数室かまたは隔壁手段で区画されている1容器に設置されている複数室に薬効成分を含有する液状物が分離して保存され、用時混合する無菌配合製剤において、同一成分が2室以上に分配し収容されていることを特徴とする。さらに2室以上に分配し収容されている同一成分がカリウム塩、クエン酸塩、ナトリウム塩または糖類であることを特徴とする。この場合、カリウム塩、クエン酸塩、ナトリウム塩または糖類から選ばれる1以上が同室に分配され収容されていてもよい。このようにすることにより、上記した医療過誤による危険性を排除することができる。

【0012】

本発明において、投与薬効成分含有溶液を構成する液状物中のカリウム塩としては、公知の化合物を用いることができ、例えば塩化カリウム、酢酸カリウム、クエン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、グリセロリン酸カリウム、硫酸カリウム、乳酸カリウム等が挙げられる。これらのカリウム塩は水和物形態であってもよい。これら上記の化合物を、通常、例えば注射用蒸留水等に溶解して液状物とすることができる。投与薬効成分含有溶液を構成する液状物中のカリウムイオン濃度は通常約40mEq/L以下、好ましくは約10mEq/L～35mEq/Lである。

【0013】

本発明におけるさらなる有効成分である、投与薬効成分含有溶液を構成する液状物中のクエン酸塩としては、公知の化合物を用いることができ、例えばクエン酸、クエン酸三ナトリウム・ $2\text{H}_2\text{O}$ 、クエン酸三カリウム・ H_2O 等が挙げられる。これら上記の化合物を、通常、例えば注射用蒸留水等に溶解して溶液とすることができる。投与薬効成分含有溶液を構成する液状物中のクエン酸イオン濃度は通常約150mEq/L以下、好ましくは約15mEq/L～50mEq/Lである。

【0014】

本発明において、投与薬効成分含有溶液中に用いられる糖としては、従来から各種輸液に慣用されるものでよく、例えば具体的にブドウ糖、フルクトース、マ

ルトース等の還元糖が好ましく、特に血糖管理などの観点から言えば、ブドウ糖を用いるのが好ましい。これらの還元糖は2種以上を混合して用いてもよく、さらにこれらの還元糖にソルビトール、キシリトール、またはグリセリン等を加えた混合物を用いてもよい。糖の溶媒としては、通常、注射用蒸留水が用いられる。公知の糖質輸液を用いてよい。尚、上記したナトリウム塩および糖類が、例えば2容器以上に分かれて設置されている複数室の2以上の同じ室または1容器に連通可能な隔壁手段で区画され設置されている複数室の2以上の同じ室に分配され収容されていてもよく、ナトリウム塩あるいは糖類が別々に、これら複数室の2以上の室に分配され収容されていてもよい。

【0015】

本発明にかかる無菌配合製剤は、糖が含まれている室と好ましくは異なる室にアミノ酸を含むことができる。用いられるアミノ酸として、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-バリン、塩酸L-リジン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-システイン、L-チロジン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-アラニン、L-プロリン、L-セリン、グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸を挙げることができる。使用される各アミノ酸は、一般のアミノ酸輸液と同様、純粋結晶状アミノ酸であるのが好ましい。これらは、通常、遊離アミノ酸でなくともよく、薬理学的に許容される塩、エステル、N-アシル誘導体、2種のアミノ酸の塩やペプチドの形態で用いることもできる。アミノ酸の溶媒としては、通常、注射用蒸留水が用いられる。従来公知のアミノ酸輸液を用いてよい。

【0016】

本発明にかかる無菌配合製剤は、さらにビタミンを含むことができる。例えば2容器以上に分かれて設置されている複数室の1または2以上の室、または1容器に設置されている複数室の1または2以上の室にビタミンを溶解して収容してもよいし、さらに、これとは別にビタミン収容容器を収納させて、これにビタミンを収容することもできる。かかるビタミン収容容器は、それを収納している室と、外部からの押圧によって他の室と連通可能であることが好ましい。その手段は、上述のような公知手段を用いてよい。

【0017】

上記ビタミン収容容器に充填されているビタミン溶液としては、公知のものであってよい。具体的には、上記ビタミン収容容器に脂溶性ビタミン溶液を充填する場合が挙げられる。前記脂溶性ビタミンとしては、例えばビタミンA、ビタミンDまたはビタミンEが挙げられ、所望によりビタミンKを配合することもできる。ビタミンAとしては、例えばパルミチン酸エステル、酢酸エステルなどのエステル形態が挙げられる。ビタミンDとしては例えばビタミンD₁、ビタミンD₂、ビタミンD₃（コレカルシフェロール）およびそれらの活性型（ヒドロキシ誘導体）が挙げられる。ビタミンE（トコフェロール）としては、例えば酢酸エステル、コハク酸エステルなどのエステル形態が挙げられる。ビタミンK（フィトナジオン）としては、例えばフィトナジオン、メナテトレノン、メナジオンなどの誘導体 that 挙げられる。

【0018】

上記ビタミンは、ビタミン収容容器に限定されず、例えば投与薬効成分含有溶液を構成する薬効成分が分配され収容されている薬効成分含有溶液収容室A（図1中の符号4）または薬効成分含有溶液収容室B（図1中の符号5）に含有されていても良い。

【0019】

薬効成分含有溶液の製造にあたり、適宜pH調整剤を使用できることはいうまでもない。そのために塩基又は酸が使用される。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、酸としては、例えば塩酸などの無機酸、例えばコハク酸、酢酸、クエン酸などの有機酸などが挙げられ、特に有機酸が好ましい。

【0020】

本発明の無菌配合製剤において、容器が有する室への、例えば薬効成分含有溶液の充填、収容は、常法に従って行うことができ、例えば不活性ガス雰囲気下で薬効成分含有溶液を各室へ充填後、施栓し、加熱滅菌する方法が挙げられる。ここで、加熱滅菌は、高圧蒸気滅菌、熱水シャワー滅菌等の公知の方法を採用することができ、必要に応じて二酸化炭素、窒素、ヘリウムガス等の不活性ガス雰囲気

気中で行うことができる。

【0021】

本発明の無菌配合製剤において、複数室が2容器以上に分かれて設置されている場合、薬効成分を収容する複数容器のうち、少なくとも1容器がガラス製容器であってよい。

【0022】

また、本発明の無菌配合製剤において、複数室が1容器に設置されている場合、例えば薬効成分を収容する室が連通可能で、容器の複数室の隔壁を用時開通でき、薬効成分を無菌的に混合できるプラスチック製容器であるのが好ましい。

【0023】

連通可能な複数室を有するプラスチック製容器における各室の形成材料としては、貯蔵する薬効成分の安定性上問題のない樹脂であればよく、比較的大容量の室を形成する部分は、柔軟な熱可塑性樹脂、例えば軟質ポリプロピレンやそのコポリマー、ポリエチレンおよび／またはそのコポリマー、酢酸ビニル、ポリビニルアルコール部分ケン化物、ポリプロピレンとポリエチレンもしくはポリブテンの混合物、エチレン-プロピレンコポリマーのようなオレフィン系樹脂もしくはポリオレフィン部分架橋物、スチレン系エラストマー、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル類もしくは軟質塩化ビニル樹脂等、またはそれらのうち適当な樹脂を混合した素材、またはナイロンなど他の素材も含めて前記素材を多層に成型したシートなどが利用可能である。

【0024】

さらに、1容器に複数室が設置されている場合または2以上の容器に複数室が分かれて設置されている場合のいずれの無菌配合製剤においても、上記容器の室に分配され収容されている、例えば薬効成分含有溶液を、変質、酸化等から確実に防止するために、容器を脱酸素剤と共にバリア性外装袋で包装することができる。とりわけ、1容器に複数室が設置されている場合で、例えば容器が有する複数室の隔壁が易剥離シールにより形成されたものを採用した場合には、この容器は、外圧により隔壁が連通しないように易剥離シール部分を二つ折りにした状態（折りたたまれた状態）でバリア性外装袋に封入されるのが好ましい。また、必

要に応じて上記した不活性ガス充填包装等を行うこともできる。

【0025】

バリア性外装袋の材質としては、一般に汎用されている各種材質のフィルム、シート等を使用できる。その具体例としては、例えばエチレン・ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリエステル等、またはこれらの少なくとも1種を含む材質からなるフィルム、シート等が挙げられる。

【0026】

上記外装袋と容器とのあいだの空間部に封入される脱酸素剤を使用してもよく、そのような脱酸素剤としては、例えば、(1)炭化鉄、鉄カルボニル化合物、酸化鉄、鉄粉、水酸化鉄またはケイ素鉄をハロゲン化金属で被覆したもの、(2)水酸化アルカリ土類金属もしくは炭酸アルカリ土類金属、活性炭と水、結晶水を有する化合物の無水物、アルカリ性物質またはアルコール類化合物と亜ニチオン酸塩との混合物、(3)第一鉄化合物、遷移金属の塩類、アルミニウムの塩類、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属を含むアルカリ化合物、窒素を含むアルカリ化合物またはアンモニウム塩と亜硫酸アルカリ土類金属との混合物、(4)鉄もしくは亜鉛と硫酸ナトリウム・1水和物との混合物または該混合物とハロゲン化金属との混合物、(5)鉄、銅、スズ、亜鉛またはニッケル；硫酸ナトリウム・7水和物または10水和物；およびハロゲン化金属の混合物、(6)周期律表第4周期の遷移金属；スズもしくはアンチモン；および水との混合物または該混合物とハロゲン化金属との混合物、(7)アルカリ金属もしくはアンモニウムの亜硫酸塩、亜硫酸水素塩またはピロ亜硫酸塩；遷移金属の塩類またはアルミニウムの塩類；および水との混合物などを用いることができる。本発明においては、これら公知物の中から、所望により適宜に選択することができる。また、脱酸素剤としては、市販のものを用いることができ、かかる市販の脱酸素剤としては、例えば「エージレス」(三菱ガス化学社製)、「モデュラン」(日本化薬社製)、「セキュール」(日本曹達社製)、「タモツ」(王子化工社製)等が挙げられる。上記脱酸素剤としては、粉末状のものであれば、適当な通気性の小袋に入れて用いるのが好ましく、錠剤化されているのであれば、包装せずにそのま

ま用いてもよい。

【0027】

なお、上記の本発明の無菌配合製剤は、例えば解毒剤、人工腎臓透析液、腹膜透析液、輸液剤、根管拡大剤（歯科用）、人工髄液、眼内灌流液、心臓灌流液、心筋保護液、腹腔洗浄液、臓器保存液等として有用である。また、本発明の製造方法は、上記各種薬液の製造方法に利用できる。

【0028】

【実施例】

以下、実施例を挙げてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0029】

実施例 1

塩化カルシウム 0.09g、塩化マグネシウム 0.11g、塩化ナトリウム 1.20g およびブドウ糖 0.31g を注射用蒸留水に溶解して全量が 150ml になるようにして、ブドウ糖溶液を得た（これを X 液と称する）。次いで、炭酸水素ナトリウム 0.97g、リン酸二水素カリウム 0.08g、塩化ナトリウム 2.38g および塩化カリウム 0.07g を注射用蒸留水に溶解して全量が 350ml になるようにして、溶液を得た（これを Y 液と称する）。これらの X 液および Y 液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器（図 1）の薬効成分含有溶液収容室 A（図 1 中の符号 4）および薬効成分含有溶液収容室 B（図 1 中の符号 5）にそれぞれ X 液 150ml および Y 液 350ml ずつ充填し、閉塞した。この X 液および Y 液を充填した容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装（図 1 中の符号 2）を行い、無菌配合製剤を得た。

【0030】

比較例 1

塩化カルシウム 0.09g、塩化マグネシウム 0.11g およびブドウ糖 0.31g を注射用蒸留水に溶解して全量が 150ml になるようにして、ブドウ糖溶液（これを X 液と称する）を得た。次いで、炭酸水素ナトリウム 0.97g、リン酸

二水素カリウム 0.08g、塩化ナトリウム 3.58g および塩化カリウム 0.07g を注射用蒸留水に溶解して全量が 350ml になるようにして、溶液（これを Y 液と称する）を得た。これらの X 液および Y 液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器（図 1）の薬効成分含有溶液収容室 A（図 1 中の符号 4）および薬効成分含有溶液収容室 B（図 1 中の符号 5）にそれぞれ X 液 150ml および Y 液 350ml ずつ充填し、閉塞した。この X 液および Y 液が充填された容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装を行い、無菌配合製剤を得た。

実施例 1 および比較例 1 で調製した無菌配合製剤について、調製 1 週間後にそれぞれの容器の薬効成分含有溶液収容室 A（図 1 中の符号 4）および薬効成分含有溶液収容室 B（図 1 中の符号 5）に収容されている X 液と Y 液を混合した。混合前の実施例 1 の X 液および Y 液、混合前の比較例 1 の X 液および Y 液、実施例 1 の X 液と Y 液を混合した溶液および比較例 1 の X 液と Y 液を混合した溶液についてそれぞれ浸透圧比を測定し、その結果を表 1 に示した。尚、浸透圧比は第十四改正日本薬局方一般試験法、浸透圧測定法に基づいて測定された。

【0031】

実施例 2

L-ロイシン 2.10g、L-イソロイシン 1.20g、-バリン 1.20g、塩酸 L-リジン 1.97g、L-トレオニン 0.86g、L-トリプトファン 0.30g、L-メチオニン 0.59g、L-フェニルアラニン 1.05g、L-システイン 0.15g、L-チロジン 0.08g、L-アルギニン 1.58g、L-ヒスチジン 0.75g、L-アラニン 1.20g、L-プロリン 0.75g、L-セリン 0.45g、グリシン 0.89g、L-アスパラギン酸 0.15g、L-グルタミン酸 0.15g、リン酸二カリウム 0.46g および亜硫酸水素ナトリウム 0.03g を注射用蒸留水に溶解して全量が 150ml になるようにして、アミノ酸溶液（これを P 液と称する）を得た。次いで、ブドウ糖 37.50g、塩化ナトリウム 0.40g、70% 乳酸ナトリウム 1.15g、グルコン酸カルシウム 0.56g、硫酸マグネシウム 0.31g、硫酸亜鉛 0.0007g、亜硫酸水素ナトリウム 0.015g、リン酸二カリウム 0.41g を注射用蒸留水に溶解して全量が 350ml になるようにして、ブドウ糖溶

液（これをQ液と称する）を得た。得られたP液およびQ液に酢酸を添加してpHがそれぞれ6.9および5.0になるように調整した。P液およびQ液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器（図1）の薬効成分含有溶液収容室A（図1中の符号4）および薬効成分含有溶液収容室B（図1中の符号5）にそれぞれP液150mlおよびQ液350mlずつを充填し、閉塞した。このP液およびQ液が充填された容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装を行い、無菌配合製剤を得た。

【0032】

比較例2

L-ロイシン2.10g、L-イソロイシン1.20g、-バリン1.20g、塩酸L-リジン1.97g、L-トレオニン0.86g、L-トリプトファン0.30g、L-メチオニン0.59g、L-フェニルアラニン1.05g、L-システイン0.15g、L-チロジン0.08g、L-アルギニン1.58g、L-ヒスチジン0.75g、L-アラニン1.20g、L-プロリン0.75g、L-セリン0.45g、グリシン0.89g、L-アスパラギン酸0.15g、L-グルタミン酸0.15g、リン酸二カリウム0.87gおよび亜硫酸水素ナトリウム0.03gを注射用蒸留水に溶解して全量が150mlになるようにして、アミノ酸溶液（これをP液と称する）を得た。次いで、ブドウ糖37.50g、塩化ナトリウム0.40g、70%乳酸ナトリウム1.15g、グルコン酸カルシウム0.56g、硫酸マグネシウム0.31g、硫酸亜鉛0.0007g、亜硫酸水素ナトリウム0.015gを注射用蒸留水に溶解して全量が350mlになるようにして、ブドウ糖溶液（これをQ液と称する）を得た。得られたP液およびQ液に酢酸を添加してpHがそれぞれ6.9および5.0になるように調整した。P液およびQ液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器（図1）の薬効成分含有溶液収容室A（図1中の符号4）および薬効成分含有溶液収容室B（図1中の符号5）にそれぞれP液150mlおよびQ液350mlずつを充填し、閉塞した。このP液およびQ液が充填された容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装を行い、無菌配合製剤を得た。

【0033】

実施例 2 および比較例 2 で調製した無菌配合製剤について、調製 1 週間後にそれぞれの容器に収容されている P 液および Q 液を混合した。混合前の実施例 2 の P 液および Q 液、混合前の比較例 2 の P 液および Q 液、実施例 2 の P 液および Q 液を混合した溶液、比較例 2 の P 液および Q 液を混合した溶液についてそれぞれカリウム濃度を測定し、各液の処方およびカリウム濃度測定結果を表 2 ～ 4 に示した。尚、カリウム濃度は第十四改正日本薬局方一般試験法、液体クロマトグラフ法に基づいて測定された。

【0034】

実施例 3

塩化ナトリウム 2. 27 g、塩化カリウム 0. 075 g および炭酸水素ナトリウム 2. 97 g を注射用蒸留水に溶解して全量が 500 ml になるようにして、溶液を得た（これを X 液と称する）。次いで、塩化ナトリウム 3. 90 g、塩化カリウム 0. 075 g、塩化カルシウム 0. 02599 g、塩化マグネシウム 0. 1027 g、無水酢酸ナトリウム 0. 0414 g、氷酢酸 0. 1800 g 及びブドウ糖 1. 01 g を注射用蒸留水に溶解して全量が 510 ml になるようにして、溶液を得た（これを Y 液と称する）。これらの X 液および Y 液を常法によりそれぞれろ過し、用時隔壁を開通し、無菌的に混合できる気体透過性プラスチック容器（図 1）の薬効成分含有溶液収容室 A（図 1 中の符号 4）および薬効成分含有溶液収容室 B（図 1 中の符号 5）にそれぞれ X 液 500 ml および Y 液 510 ml ずつ充填し、閉塞した。この X 液および Y 液を充填した容器を常法により加熱滅菌し、その後ガスバリア性フィルムにて二次包装（図 1 中の符号 2）を行い、無菌配合製剤を得た。

実施例 3 で調製した無菌配合製剤について、調製 1 週間後にそれぞれの容器の薬効成分含有溶液収容室 A（図 1 中の符号 4）および薬効成分含有溶液収容室 B（図 1 中の符号 5）に収容されている X 液と Y 液を混合した。混合前の実施例 3 の X 液および Y 液、実施例 3 の X 液と Y 液を混合した溶液についてそれぞれ浸透圧比を測定し、その結果を表 5 ～ 7 に示した。尚、浸透圧比は第十四改正日本薬局方一般試験法、浸透圧測定法に基づいて測定された。

【0035】

【表1】

| | | 実施例 1 | 比較例 1 |
|---------------------|-----------|------------------|------------------|
| X 液 | 処方(150ml) | 塩化カルシウム 0.09g | 塩化カルシウム 0.09g |
| | | 塩化マグネシウム 0.11g | 塩化マグネシウム 0.11g |
| | | ブドウ糖 0.31g | ブドウ糖 0.31g |
| | | 塩化ナトリウム 1.20g | |
| | 浸透圧比* | 1.0 | 0.1 |
| Y 液 | 処方(350ml) | 炭酸水素ナトリウム 0.97g | 炭酸水素ナトリウム 0.97g |
| | | リン酸二水素カリウム 0.08g | リン酸二水素カリウム 0.08g |
| | | 塩化ナトリウム 2.38g | 塩化ナトリウム 3.58g |
| | | 塩化カリウム 0.07g | 塩化カリウム 0.07g |
| | 浸透圧比* | 1.0 | 1.4 |
| X 液と Y 液の 混合液 | 処方(500ml) | 塩化カルシウム 0.09g | 塩化カルシウム 0.09g |
| | | 塩化マグネシウム 0.11g | 塩化マグネシウム 0.11g |
| | | ブドウ糖 0.31g | ブドウ糖 0.31g |
| | | 炭酸水素ナトリウム 0.97g | 炭酸水素ナトリウム 0.97g |
| | | リン酸二水素カリウム 0.08g | リン酸二水素カリウム 0.08g |
| | | 塩化ナトリウム 3.58g | 塩化ナトリウム 3.58g |
| | | 塩化カリウム 0.07g | 塩化カリウム 0.07g |
| | 浸透圧比* | 1.0 | 1.0 |

(注) *: 生理食塩液に対する浸透圧比

【0036】

【表 2】

| | | 実施例 2 | | 比較例 2 | |
|-----|---------------|------------|-------|------------|-------|
| P 液 | 処方 (150ml) | L-ロイシン | 2.10g | L-ロイシン | 2.10g |
| | | L-イソロイシン | 1.20g | L-イソロイシン | 1.20g |
| | | L-バリン | 1.20g | L-バリン | 1.20g |
| | | 塩酸 L-リジン | 1.97g | 塩酸 L-リジン | 1.97g |
| | | L-トレオニン | 0.86g | L-トレオニン | 0.86g |
| | | L-トリプトファン | 0.30g | L-トリプトファン | 0.30g |
| | | L-メチオニン | 0.59g | L-メチオニン | 0.59g |
| | | L-フェニルアラニン | 1.05g | L-フェニルアラニン | 1.05g |
| | | L-システイン | 0.15g | L-システイン | 0.15g |
| | | L-チロジン | 0.08g | L-チロジン | 0.08g |
| | | L-アルギニン | 1.58g | L-アルギニン | 1.58g |
| | | L-ヒスチジン | 0.75g | L-ヒスチジン | 0.75g |
| | | L-アラニン | 1.20g | L-アラニン | 1.20g |
| | | L-プロリン | 0.75g | L-プロリン | 0.75g |
| | | L-セリン | 0.45g | L-セリン | 0.45g |
| | | グリシン | 0.89g | グリシン | 0.89g |
| | | L-アスパラギン酸 | 0.15g | L-アスパラギン酸 | 0.15g |
| | | L-グルタミン酸 | 0.15g | L-グルタミン酸 | 0.15g |
| | | リン酸カリウム | 0.46g | リン酸カリウム | 0.87g |
| | | 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03g | 亜硫酸水素ナトリウム | 0.03g |
| | カリウム 濃度 | 35mEq/L | | 67mEq/L | |

【0037】

【表 3】

| | | 実施例 2 | 比較例 2 |
|-----|---------------|---|---|
| Q 液 | 処方 (350ml) | ブドウ糖 37.50g 塩化ナトリウム 0.40g 70%乳酸ナトリウム 1.15g グルコン酸カルシウム 0.56g 硫酸マグネシウム 0.31g 硫酸亜鉛 0.0007g 亜硫酸水素ナトリウム 0.015g リン酸二カリウム 0.41g | ブドウ糖 37.50g 塩化ナトリウム 0.40g 70%乳酸ナトリウム 1.15g グルコン酸カルシウム 0.56g 硫酸マグネシウム 0.31g 硫酸亜鉛 0.0007g 亜硫酸水素ナトリウム 0.015g |
| | カリウム 濃度 | 13mEq/L | 0mEq/L |

【0038】

【表 4】

| | | 実施例 2 | 比較例 2 |
|---------------------|---------------|--|--|
| P 液と Q 液の 混合液 | 処方 (500ml) | L-ロイシン 2.10g L-イソロイシン 1.20g L-バリン 1.20g 塩酸 L-リジン 1.97g L-トレオニン 0.86g L-トリプトファン 0.30g L-メチオニン 0.59g L-フェニルアラニン 1.05g L-システイン 0.15g L-チロジン 0.08g L-アルギニン 1.58g L-ヒスチジン 0.75g L-アラニン 1.20g L-プロリン 0.75g L-セリン 0.45g グリシン 0.89g L-アスパラギン酸 0.15g L-グルタミン酸 0.15g リン酸二カリウム 0.87g ブドウ糖 37.50g 塩化ナトリウム 0.40g 70%乳酸ナトリウム 1.15g グルコン酸カルシウム 0.56g 硫酸マグネシウム 0.31g 硫酸亜鉛 0.0007g 亜硫酸水素ナトリウム 0.045g | L-ロイシン 2.10g L-イソロイシン 1.20g L-バリン 1.20g 塩酸 L-リジン 1.97g L-トレオニン 0.86g L-トリプトファン 0.30g L-メチオニン 0.59g L-フェニルアラニン 1.05g L-システイン 0.15g L-チロジン 0.08g L-アルギニン 1.58g L-ヒスチジン 0.75g L-アラニン 1.20g L-プロリン 0.75g L-セリン 0.45g グリシン 0.89g L-アスパラギン酸 0.15g L-グルタミン酸 0.15g リン酸二カリウム 0.87g ブドウ糖 37.50g 塩化ナトリウム 0.40g 70%乳酸ナトリウム 1.15g グルコン酸カルシウム 0.56g 硫酸マグネシウム 0.31g 硫酸亜鉛 0.0007g 亜硫酸水素ナトリウム 0.045g |
| | カリウム 濃度 | 20mEq/L | 20mEq/L |

【0039】

【表 5】

| 実施例 3 | | |
|-------|-------------------------------|------------------|
| X 液 | 処方 (500ml) | 塩化ナトリウム 2.27 g |
| | | 塩化カリウム 0.075 g |
| | | 炭酸水素ナトリウム 2.97 g |
| | 組成 | |
| | Na ⁺ | 148.4 mEq/L |
| | K ⁺ | 2.0 mEq/L |
| | Ca ²⁺ | — |
| | Mg ²⁺ | — |
| | Cl ⁻ | 79.7 mEq/L |
| | HCO ₃ ⁻ | 70.7 mEq/L |
| | Acetate | — |
| | ブドウ糖 | — |
| | 浸透圧比* | 1.1 |

【0040】

【表 6】

| 実施例 3 | | |
|-------|------------|---------------------------------|
| Y 液 | 処方 (510ml) | 塩化ナトリウム 3.90g |
| | | 塩化カリウム 0.075g |
| | | 塩化カルシウム 0.02599g |
| | | 塩化マグネシウム 0.1027g |
| | | 無水酢酸ナトリウム 0.0414g |
| | | 氷酢酸 0.1800g |
| | | ブドウ糖 1.01g |
| | 組成 | |
| | | Na ⁺ 130.18mEq/L |
| | | K ⁺ 2.0mEq/L |
| | | Ca ²⁺ 6.9mEq/L |
| | | Mg ²⁺ 2.0mEq/L |
| | | Cl ⁻ 141.7mEq/L |
| | | HCO ₃ ⁻ — |
| | | Acetate 6.9mEq/L |
| | | ブドウ糖 2.0g/L |
| | 浸透圧比* | 1.0 |

(注) *: 生理食塩液に対する浸透圧比

【0041】

【表 7】

| 実施例 3 | | | |
|---------------------|-------------------------------|------------|----------|
| X 液と Y 液の 混合液 | 処方(500ml) | 塩化ナトリウム | 6.17 g |
| | | 塩化カリウム | 0.15 g |
| | | 炭酸水素ナトリウム | 2.97 g |
| | | 塩化カルシウム | 0.2599 g |
| | | 塩化マグネシウム | 0.1027 g |
| | | 無水酢酸ナトリウム | 0.0414 g |
| | | 氷酢酸 | 0.18 g |
| | | ブドウ糖 | 1.01 g |
| | 組成 | | |
| | Na ⁺ | 140.0mEq/L | |
| | K ⁺ | 2.0mEq/L | |
| | Ca ²⁺ | 3.5mEq/L | |
| | Mg ²⁺ | 1.0mEq/L | |
| | Cl ⁻ | 111.0mEq/L | |
| | HCO ₃ ⁻ | 35.0mEq/L | |
| | Acetate | 3.5mEq/L | |
| | ブドウ糖 | 1.0g/L | |
| | 浸透圧* | 1.0 | |

(注) *: 生理食塩液に対する浸透圧比

【0042】

【発明の効果】

薬効成分が複数室に分配収容され、患者に投与する直前に各室に分配収容された薬効成分を各室の連通により混合することができる無菌配合製剤を投与するに際して、各室を連通することを忘れる医療過誤による危険性を排除する無菌配合製剤およびその製造方法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

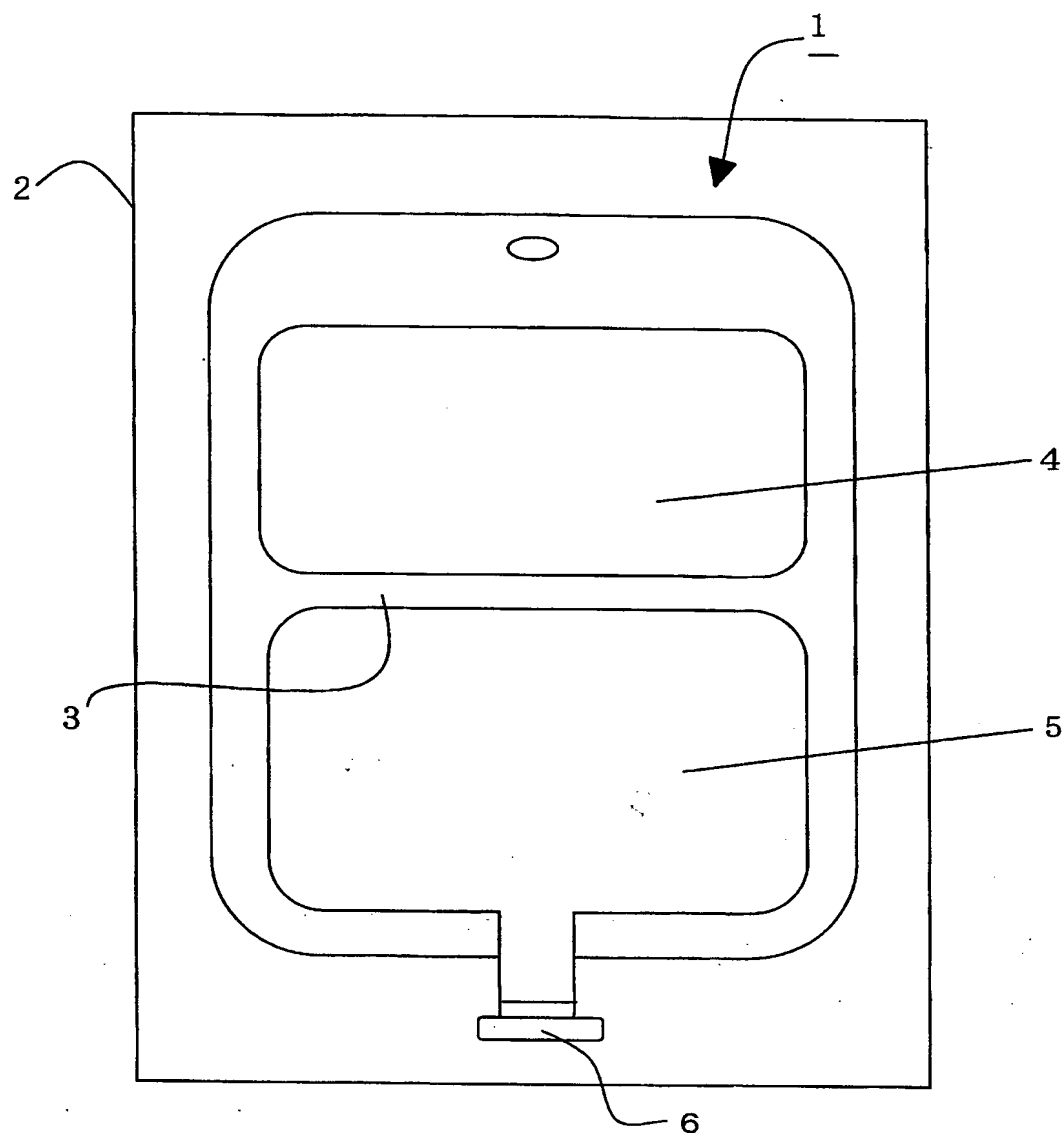
【図1】本発明にかかる無菌配合製剤の一実施態様で用いる気体透過性プラスチック容器の平面図である。

【符号の説明】

- 1 プラスチック容器
- 2 外装袋
- 3 隔壁（連通可能部）
- 4 薬効成分含有溶液収容室A
- 5 薬効成分含有溶液収容室B
- 6 投与薬効成分含有溶液流出口

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医療過誤による危険性を排除する無菌配合製剤およびその製造方法を提供すること。

【解決手段】 薬効成分を複数室に分離して保存し、用時混合する無菌配合製剤であって、同一成分を2室以上に分配し収容することを特徴とする医療過誤による危険性を排除する無菌配合製剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 6 3 0 1 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 4 9 4 3 5]

| | |
|----------|----------------------|
| 1. 変更年月日 | 1 9 9 0 年 8 月 2 9 日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 1 1 5 |
| 氏 名 | 株式会社大塚製薬工場 |